

Kuidas põhjustavad elektroonilised sigaretid molekulaarbioloogilisi muutusi kopsudes?

Alan Altraja^{1, 2}

Elektroonilised sigaretid (e-sigaretid) on loodud üle 10 aasta tagasi, et manustada inimkehasse nikotiini hingamiseks mõeldud imendumispinna kaudu. E-sigaretites aurustatakse propüleenglükoolist või glütseroolist koosnevat e-vedelikku, mis sisaldab maitse- ja lõhnaaineid ning nikotiini, termiliselt elektritoitel töötava kütteelemendi abil. Selle tulemusena satub e-suitsetaja hingamisteedesse e-vedeliku algsete komponentide kõrval ka rohkesti nende pürolüüsiprodukte, millel on laialdane toime hingamisteedele.

Ülevaates on käsitletud e-sigaretide patobioloogilist mõju hingamisteedes, keskendudes molekulaarbioloogilistele mehhanismidele, millest tulenevad sigaretisuitsu mõjuga analoogilised protsessid ning tekib risk haigestuda samadesse haigustesse, mida põhjustab sigaretisuitsetamine. Arutluse all on e-sigaretide geenitoksilisus ning mehhanismid, mis põhjustavad oksüdatiivset stressi, põletikureaktsioone ning muutusi hingamisteede mikrotsirkulatsioonis ja rakkude metaboolomis.

Elektroonilised sigaretid (e-sigaretid), tuntud ka kui nikotiini vabastavate elektrooniliste seadmete (*Electronic Nicotine Delivery Systems, ENDS*) põhilised esindajad, võeti laiemalt kasutusele 2005. aasta paiku (1), et võimaldada nikotiini inhaleerida aerosooli kujul võimalikult vähesel vedeliku- ja hulga juures (tavaliselt propüleenglükooli või glütseriini) (2) ilma tahke orgaanilise aine põletamise ja põlemisproduktide sissehingamiseta (3). Just seetõttu on levinud arusaam, et e-sigaretide kasutajad on pigem „aurutajad“ („vapers“) kui suitsetajad ning kahjustavad võrreldes sigaretisuitsetajatega oma tervist vähem.

Ometi on e-sigaretide ohutus vastuoluline teema (4–6). Ka e-sigareti puhul toimub ainete aurustamine just kõrge temperatuuri toimel (100–250 °C juures sõltuvalt toitepatari pingest) (7).

E-sigaretide tootmine ja turustamine ei ole allutatud riiklikele kontrolli- ja järelevalvesüsteemidele, neid ei ole kuulutatud ei ravimiteks ega toiduaineteks, neile ei kohaldata tüüpilist toksikoloogilist hindamist ning puuduvad ohutuse andmed loomadel ja inimestel (4). Eestis on 2016. aasta algusest jõustunud tubakaseaduses e-sigaretid tituleeritud „tubakatootega seonduvaks tooteks“ (8). Regulatsioonide vähesuse või

puudulikkuse tõttu ei ole paljudel juhtudel avaldatud ka e-sigaretide täitevedelike (e-vedelike) koostist. Nikotiini sisaldavate e-vedelike nikotiinisaldus varieerub kuni 20% ning nikotiini on leitud isegi väidetavalt nikotiinivabadest e-vedelikest (9–11).

Probleemil, kus e-sigarette püütakse vaadelda kui ohutumalt alternatiivi sigaretisuitsetamisele üldisemalt, aga ka nikotiini-asenduse abivahendit sigaretisuitsetamisest loobumisel, on ka meditsiinilised tahud. Andmed on aga vastukäivad (5, 6) ning pikaajalise ohutuse kohta puuduvad andmed hoopiski. E-sigaretide kasutamisele ülemineku tõhususe ja turvalisuseriski hindamist sigaretisuitsetamisest loobumisel raskendab varasema sigaretisuitsetamise mõju (12–14). Uue põlvkonna e-sigaretide abil on võimalik eesmärgipäraselt nikotiini kopsudesse ja sealtkaudu vereringesse toimetada, e-sigaretide puhul on nikotiini biosaadavus ligikaudu 94%, mis ületab tunduvalt tavasigaretidega saavutatava (15).

Käesolevas ülevaates on keskendutud peamiselt e-sigaretide kasutamise ja nende täitevedelike (e-vedelike) bioloogilistele mõjudele hingamisteedes, toodud esile molekulaarbioloogilisi mehhanisme, mille kaudu käivituvad sigaretisuitsu mõjuga analoogilised protsessid ning suureneb risk

Eesti Arst 2016;
95(6):383–388

Saabunud toimetusse:
13.01.2016
Avaldamiseks vastu võetud:
24.03.2016
Avaldatud internetis:
22.06.2016

¹ TÜ kliinilise meditsiini
instituudi kopsukliinik,
² TÜ Kliinikumi kopsukliinik

Kirjavahetajaautor:
Alan Altraja
alan.altraja@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
e-sigaretid, elektroonilised
sigaretid, kopsukahjustus,
molekulaarbioloogilised
mehhanismid

haigestuda samadesse haigustesse, mille riskiteguriks on sigaretisuitsetamine – kroonilisse obstruktiivsesse kopsuhaigusse (KOKi), hingamisteede nakkustesse ja kopsuvähki (16, 17).

E-vedelike koostisse kuulub vedelkandja, milleks on propüleenglükool või taimne glütserool, lõhna- ja maitseained ning nikotiin.

E-vedelike peamisi komponente, nii propüleenglükooli kui ka glütserooli, peetakse üldjuhul ohututeks (nn *Generally Regarded As Safe, GRAS*) aineteks, ent juba lühiaegse ekspositsiooni korral on näidatud ülemiste ja alumiste hingamisteede ning silmade ärritust isegi mitteastmaatikutel (18). Kuigi ilma nähtava põlemiseta, toimub ka e-sigaretis e-vedeliku koostisainete pürolüüs, mille intensiivsus sõltub toiteallika pingest, ning tekkivas aerosoolis leidub formaldehüüdi (19) ja akroleiini koos erinevate muude aldehüüdide, alkoholide (propanool), ketoonidega (atsetoon) ja karbonüülidega (20). Nimetatud ained võivad vallandada KOKile iseloomuliku põletikureaktsiooni, ent põhjustavad samas ka ebameeldivat maitset. Probleem seisneb selles, et e-suitsetajad saavad ebameeldivast maitsest üle tänu nikotiini nn premeerivale (rahuldust tekitavale) efektile (21), rohketele maitse- ja lõhnaainetele (millest mitmed on olemuselt aldehüüdid, nt kaneelaldehüüd) ning 1. tüüpi anküriini ülemineku-retseptorpotentsiaali (*TRPA1, transient receptor potential ankyrin subtype 1*) kanali ristde-sensitisatsioonile sensorsetes neuronites (22) ning jätkavad e-sigaretide tarvitamist. Kaneelaldehüüd, mida leidub mitmetes e-vedelikes (23), aktiveerib *TRPA1* (24), mis omakorda stimuleerib neurogeenset põletikku (25) ja inhibeerib ioonkanalit *CFTR* (tsüstilise fibroosi transmembraanset regulaatorit) (26) ning võib seeläbi põhjustada kroonilist kopsukahjustust.

GENEETILISED MUUTUSED

Lisaks eelnimetatule soodustavad kibeda või mõru maitse talumist nn kibeda maitse retseptorite (*T2R*) polümorfismid, näiteks *T2R38* (27, 28). *T2R* kuulub G-valguga seotud retseptorite hulka, kasutab signaalraja aktivatsiooniks kaltsiumiioone ning on inimesel ülemistes ja alumistes hingamisteedes laialt levinud (29–32). Nii *T2R* geeniekspressiooni redutseerumine (33) kui ka teatud kindlate polümorfismide (nt *T2R38*) olemasolu seondub tugeva nikotiinisõltuvuse tekke

potentsiaaliga (28, 34, 35). Tõenäoliselt ei ole erinevust e-sigareti ja tavasigareti kasutamisel kujuneva nikotiinisõltuvuse vahel. *T2R38*-le vastav fenotüüp iseloomustub ka suurenenud vastuvõtlikkusega hingamisteede nakkuste suhtes (36), tõenäoliselt tsiliaarfunktsiooni pärssumise tõttu n-ö tavalise genotüübiga võrreldes.

OKSÜDATIIVNE STRESS

E-sigareti tarvitamisel tekkivad e-aerosoolid sisaldavad suhteliselt rohkesti pro-oksüdante ja reaktiivseid hapnikuosakesi (*Reactive Oxygen Species, ROS*) (37), millest vallanduv oksüdatiivne stress on KOKi ja kantserogeneesi hästi tuntud patogeenetiliseks mehhanismiks (16). E-vedelik suurendab hingamisteede epiteelrakkudes oksüdatiivse stressi taset, intensiivistab rakulist põletikku ning muudab isegi rakkude morfoloogiat (37). Kuigi vabade hapnikuradikaalide hulk e-aerosoolides (~ 10¹¹ vaba radikaali mahvi kohta) on küll umbes 100 korda väiksem kui tavasigaretidest lähtuvas suitsus (17), on neil siiski piisav bioloogiline toime (38), et kutsuda esile KOKi ja käivitada kantserogenees (16).

Nikotiini sisaldavate e-vedelike kasutamine e-sigaretides on paratamatult seotud nikotiini patofüsioloogiliste toimetega hingamisteedele (36–44), kesknärvisüsteemile (43) ja kogu organismile (39). Nikotinerkiliste atsetüülkoliini retseptorite (*nAChR*) aktivatsioon stimuleerib hingamisteede epiteelrakkude paljunemist ja inhibeerib apoptoosi (45–57). E-sigaretide kasutamise aeg on olnud liiga lühike, et näidata kopsuvähi otsest seost e-sigaretide tarvitamisega, kuid *nAChR* α7 ahela osalus mitteväikerakk-kopsuvähi tekkes rakkude proliferatsiooni stimuleerimise ja apoptoosi pärssimise kaudu on kindlaks tehtud (48, 49).

PÕLETIKUREAKTSIOON

Kantserogeneesi kõrval on ära näidatud nikotiini neutrofiilset põletikku toetav toime. Nikotiin, järelikult ka e-sigaretide krooniline pruukimine, suurendab *nAChR* ekspressiooni neutrofiilidel ja pärsib neutrofiilide apoptoosi (50, 51), mis omakorda intensiivistab KOKile omast neutrofiilset põletikku.

Praktiliselt on kindlaks tehtud, et e-sigaretide kasutamine suurendab vastuvõtlikkust hingamisteede viiruslike ja bakteriaalsete põletike suhtes üldisemalt

analoogselt sigaretisuitsetamisega (52–54). E-sigaretile eksponeeritud hiirtel vähenes oluliselt võime võidelda nii *Streptococcus pneumoniae* kui ka H1N1 gripiviiruse esilekutsutud infektsiooniga (17).

Nüüdseks on tehtud mitmeid *in vitro* eksperimente, mille käigus on kopsude rakke (bronhi- ja alveolaarepiteelrakke, kopsude fibroblaste ja endoteelrakke) mõjutatud e-vedelike ja e-sigaretist lähtuvate aerosoolidega, et selgitada nende võimalikku patobioloogilist mõju. Laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) kontsentratsiooni mittemuutumine söötmes näitas esialgu, et e-vedelikul puudub kiire tsütotoksiline toime (55). Samaaegne interleukiinide (IL) 6 ja 8 eritumise suurenenemine andis aga tunnistust e-vedeliku proinflammatoorsest mõjust (55). Samas leidis aset loomuliku immuunsuse vastutava molekuli SPLUNC1 mRNA ekspressiooni vähenemine (55), mis võib seonduda suurenenud vastuvõtlikkusega *Rhinovirus*-infektsioonidele. Tüvirakud võivad olla e-vedeliku mõjude suhtes tundlikumad kui näiteks fibroblastid ning kaneelimaitseelised e-vedelikud paistavad esialgsel andmetel olevat muudest toksilisemad (56).

Allergeenide suhtes sensibiliseeritud hiirtel suurendas e-vedeliku endotrahheaalne aplikatsioon IL-4, IL-5 ja IL-13 sekretsiooni suurenemist (57), mis viitab vastuvõtlikkuse kasvule allergiliste kopsuhaiguste suhtes (58). Kui eksperimendid viia e-vedelike asemel läbi kuumutamisel saadud e-aerosoolidega, on tulemused erinevad: nikotiini sisaldavad e-aerosoolid osutusid alveolaarepiteelile niisama toksilisteks kui sigaretisuits (hinnatuna LDH vabanemise ja rakkude elulemuse järgi) (59). Kõik e-aerosoolid suurendasid IL-6 ja IL-8 sekretsiooni, kusjuures kaneelimaitseeline osutus IL-8 sekretsiooni järgi isegi tavasigaretisuitsust potentsemaks (60). IL-8 on tuntud kui keskne KOKi patogeneesis osalev tsütokiin (61).

Oma uurimuse andmed

Et saada komplekssemat ettekujutust e-sigaretide mõjust inimese juhtehingamisteede epiteelile võrreldes üksikute tsütokiinide või oksüdantidega, analüüsisime inimese primaarse bronhiepiteelrakkude metabooli muutusi e-sigareti toime ja võrdlesime tulemusi tavasigaretist põhjustatuga (62). Selgus, et e-vedelik põhjustas olulise nihke rakkude metabooli ja see nihe kulmineerus 5. tunnil. E-vedeliku ja tavasigareti

mõjudel bronhiepiteelrakkudele oli nii sarnasusi kui ka erinevusi. Erinevalt sigaretisuitsust suurendas e-vedelik arginiini, histidiini ja ksantiini kontsentratsiooni ning sarnaselt sigaretisuitsuga suurendas adenosiindifosfaadi sisaldust, vähendades samas kolme erineva fosfatidüülkoliini sisaldust. Oksüdatiivse stressi hüpoteesi kohaselt likvideeris uus antioksidantne tetrapeptiid O-metüül-L-türosinüül- γ -L-glutamüül-L-tsüsteinüülglytsiin (UPF1) e-vedeliku põhjustatud muutused. Meiegi tulemused (61) räägivad seega selgelt vastu e-sigaretide ohutuse kontseptsioonile.

TOIME MIKROTSIRKULATSIOONI

E-sigaretidel on toime ka kopsude mikrotsirkulatoorses piirkonnas (20), kus e-aerosoolide toimele leiab aset p38 MAPK aktivatsioon, endoteeli permeaabluse suurenenemine ja endoteelrakkude elulemuse vähenemine, kuid ka p-kinaasi ning müosiini kerge ahela suurenenud fosforüülimine.

EKSPERIMENDID KATSELOOMADEL

In vivo eksperimente on e-sigaretidega praeguseks tehtud kõige enam hiirtel. Kolmepäevase mõjustuse järel leiti bronhoalveolaarse lavaaži (BAL) vedelikust suurenenud kontsentratsioonis IL-1 α , IL-6, IL-13 ning makrofaagide kemotaktilist proteiini (MCP) 1 (40). Teises eksperimendis leiti nii veres kui ka BAL-vedelikus suurenenud kontsentratsioonis nitrotürosiini ja 8-okso-2'-deoksüguanosiini (20), millest esimene on rakustressi ja süsteemse nitraativse stressi (62) ning teine on süsteemse oksüdatiivse stressi ja DNA kahjustuse markeriks (63) ning mille tagajärjedeks võivad olla vastavalt KOKi patogeneesi käivitamine ja kantserogeenes, nagu eespool tutvustatud (16). Rottidel põhjustas intraperitoneaalselt manustatud e-vedelik maksaensüümide aktiivsuse tõusu nikotiinisaldusest olenemata (64). Veelgi olulisem on teave, et ekspositsioon e-sigaretile kahjustab ka veel sündimata loote arengut. Hiirtel on nimelt näidatud, et ekspositsiooni tulemusena aeglustub üldine kaaluviive ning häirub kopsu kudesid moodustavate rakkude paljunemine (64).

ANDMED E-SIGARETTIDE TOIME KOHTA INIMESEL

Inimestel teadaolevaid *in vivo* andmeid on sootuks vähe. 5-minutine e-sigareti tarvitamine loob sigaretisuitsetamisega

¹ Department of Pulmonology, University of Estonia, Tartu, Estonia,
² Lung Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Alan Altraja
 alan.altraja@kliinikum.ee

Keywords:
 e-cigarettes, electronic cigarettes, lung injury, molecular mechanisms

võrreldava plasma nikotiniininitaseme koos sarnase füsioloogilise toimega nagu südame löögisageduse suurenemine jm (66). Sama pikkusega e-sigareti ekspositsioon kutsus perifeersetes hingamisteedes esile standardse spiromeetria abil mõõdetava obstruktsiooni (67), millega kaasnes lämmastikmonooksiidi (NO) taseme vähenemine väljahingatavas õhus.

E-SIGARETTIDE KASUTAMINE SUITSETAMISEST LOOBUMISEL

On selgeid viiteid selle kohta, et e-sigarettide kasutamine suitsetamisest loobumisel võib kompromiteerida suitsetamisest loobumist kui ettevõtmist tervikuna. Kuna e-sigarettidel ei ole tavasigarettide suitsetamisele omast stigmat, on e-sigarette peetud ohutumaks alternatiiviks suitsetamisele isegi raseduse korral (68). Praeguseks on teada, et e-sigaretid, milles kasutatakse nikotiinisaldusega e-vedelikke, vabastavad tavasigarettidega analoogilises hulgas nikotiini, mis satub inimese kopsudesse ja vereringesse sellises koguses, et põhjustada tavasuitsetamisega sarnaseid patofüsioloogilisi toimeid (65, 69, 70). Siit järeldub automaatselt ka passiivse e-sigaretisuitsetamise ohtlikkus. Nikotiin on tugev sõltuvust tekitav aine, mis mõjutab arengut ja põhjustab kantserogeneesi allikast olenemata (51–54, 71, 72). E-sigareti inhaleerimisel satuvad (ka nikotiinisaldusest sõltumatult) kopsudesse ja organismi aldehüüdid ja karbonüüdid (19, 20) ning reaktiivsed osakesed (17, 40, 73) ning kopsudes jt kudedes tekivad spetsiifilist tüüpi proinflammatoorsed reaktsioonid (20, 40, 66).

Paralleelselt eeltooduga peab inimkond arvestama, et e-sigarettide põhimõte on avanud uusi väljakutseid muudegi ainete (kanep, kokaiin jt) e-manustamiseks (74).

KOKKUVÕTE

On tõenäoline, et e-sigaretid sisaldavad lühemat nimistut erinevaid toksilisi aineid (mõned sajad) kui tavasigaretisuits (mõned tuhanded), kuid annused on sarnased. Praegu on täielikult teadmata e-sigarettide ohutus, eriti pikemaajaseks tarvitamiseks. Kuni uue info laekumiseni, näiteks 1. faasi uuringutega sarnase ülesehitusega töödest, tuleks e-sigarette koos e-vedelikega käsitleda toksilistena ning allutada spetsiifilistele regulatsioonidele.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

How do electronic cigarettes cause molecular biological changes in the lungs?

Alan Altraja^{1,2}

Electronic cigarettes (e-cigarettes) were developed more than a decade ago to deliver nicotine into the human body through the respiratory diffusing surface. In e-cigarettes, nicotine is thermally vapourized, together with flavourings, in a propylene glycol/glycerol vehicle („e-liquid“) by means of a battery-driven heating element. As a result, numerous pyrolysis products, which exert deleterious effects, are inhaled into consumers' airways, in addition to the original constituents of the e-liquids. The current review concentrates on the pathobiological effects of the e-cigarettes on the airways and lungs with an emphasis on the molecular mechanisms leading to pathways and disease conditions that appear to be similar to those caused by smoking of ordinary cigarettes. In particular, gene toxicity and the mechanisms leading to oxidative stress and augmented inflammatory response, as well as changes in airway microcirculation and cellular metabolism, induced by e-cigarettes/e-liquids, are discussed.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Riker CA, Lee K, Darville A, Hahn EJ. E-cigarettes: promise or peril? *Nurs Clin North Am* 2012;47:159–71.
2. Brown CJ, Cheng JM. Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations. *Tob Control* 2014;23 Suppl 2:i4–10.
3. Rowell TR, Tarran R. Will chronic e-cigarette use cause lung disease? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309:L1398–409.
4. Jerry JM, Collins GB, Streem D. E-cigarettes: Safe to recommend to patients? *Cleve Clin J Med* 2015;82:521–6.
5. Alawsi F, Nour R, Prabhu S. Are e-cigarettes a gateway to smoking or a pathway to quitting? *Br Dent J* 2015;219:111–5.
6. Harrell PT, Simmons VN, Correa JB, Padhya TA, Brandon TH. Electronic nicotine delivery systems („e-cigarettes“): review of safety and smoking cessation efficacy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:381–93.
7. Zhou CH, Beltrami JN, Fan YX, Lu GQ. Chemoselective catalytic conversion of glycerol as a biorenewable source to valuable commodity chemicals. *Chem Soc Rev* 2008;37:527–49.
8. https://www.riigiteataja.ee/redaktsioonide_vordlus.html?grupid=158724&vasakAktId=112032015078;viidatud02.03.2016
9. Davis B, Dang M, Kim J, Talbot P. Nicotine concentrations in electronic cigarette refill and do-it-yourself fluids. *Nicotine Tob Res* 2015;17:134–41.
10. Davis B, Razo A, Nothnagel E, Chen M, Talbot P. Unexpected nicotine in Do-it-Yourself electronic cigarette flavourings. *Tob Control* 2015.
11. Goniewicz ML, Gupta R, Lee YH, et al. Nicotine levels in electronic cigarette refill solutions: A comparative analysis of products from the U.S., Korea, and Poland. *Int J Drug Policy* 2015;26:583–8.

12. Dawkins L, Turner J, Roberts A, Soar K. 'Vaping' profiles and preferences: an online survey of electronic cigarette users. *Addiction* 2013;108:1115–25.
13. Giovenco DP, Lewis MJ, Delnevo CD. Factors associated with e-cigarette use: a national population survey of current and former smokers. *Am J Prev Med* 2014;47:476–80.
14. Pulvers K, Hayes RB, Scheuermann TS, et al. Tobacco use, quitting behavior, and health characteristics among current electronic cigarette users in a national tri-ethnic adult stable smoker sample. *Nicotine Tob Res* 2014;17:1085–95.
15. Zhu SH, Sun JY, Bonnevie E, et al. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control* 2014;23 Suppl 3:iii3–9.
16. King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin Transl Med* 2015;4:68.
17. Sussan TE, Gajghate S, Thimmulappa RK, et al. Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model. *PLoS One* 2015;10:e0116861.
18. Wieslander G, Norback D, Lindgren T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup Environ Med* 2001;58:649–55.
19. Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med* 2015;372:392–4.
20. Schweitzer KS, Chen SX, Law S, Van Demark M, Poirier C, Justice MJ, Hubbard WC, Kim ES, Lai X, Wang M, Kranz WD, Carroll CJ, Ray BD, Bittman R, Goodpaster J, Petrache I. Endothelial disruptive proinflammatory effects of nicotine and e-cigarette vapor exposures. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309:L175–87.
21. Slade J, Bero LA, Hanauer P, Barnes DE, Glantz SA. Nicotine and addiction. The Brown and Williamson documents. *JAMA* 1995;274:225–33.
22. Bessac BF, Jordt SE. Breathing TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. *Physiology (Bethesda)* 2008;23:360–70.
23. Behar RZ, Davis B, Wang Y, Bahl V, Lin S, Talbot P. Identification of toxicants in cinnamon-flavored electronic cigarette refill fluids. *Toxicol In Vitro* 2014;28:198–208.
24. Moon H, Kim MJ, Son HJ, et al. Five hTRPA1 agonists found in indigenous Korean mint, *agastache rugosa*. *PLoS One* 2015;10:e0127060.
25. Andre E, Campi B, Materazzi S, et al. Cigarette smoke-induced neurogenic inflammation is mediated by alpha,beta-unsaturated aldehydes and the TRPA1 receptor in rodents. *J Clin Invest* 2008;118:2574–82.
26. Alexander NS, Blount A, Zhang S, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulation by the tobacco smoke toxin acrolein. *Laryngoscope* 2012;122:1193–7.
27. Keller M, Liu X, Wohland T, et al. TAS2R38 and its influence on smoking behavior and glucose homeostasis in the German Sorbs. *PLoS One* 2013;8:e080512.
28. Mangold JE, Payne TJ, Ma JZ, Chen G, Li MD. Bitter taste receptor gene polymorphisms are an important factor in the development of nicotine dependence in African Americans. *J Med Genet* 2008;45:578–82.
29. Cohen SP, Buckley BK, Kosloff M, et al. Regulator of G-protein signaling-21 (RGS21) is an inhibitor of bitter gustatory signaling found in lingual and airway epithelia. *J Biol Chem* 2012;287:41706–19.
30. Deshpande DA, Wang WC, McIlmoyle EL, et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat Med* 2010;16:1299–304.
31. Shah AS, Ben-Shahar Y, Moninger TO, Kline JN, Welsh MJ. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory. *Science* 2009;325:1131–4.
32. Tizzano M, Gulbransen BD, Vandenbeuch A, et al. Nasal chemosensory cells use bitter taste signaling to detect irritants and bacterial signals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:3210–5.
33. Aoki M, Takao T, Takao K, Koike F, Suganuma N. Lower expressions of the human bitter taste receptor TAS2R in smokers: reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Tob Induc Dis* 2014;12:12.
34. Bove PF, van der Vliet A. Nitric oxide and reactive nitrogen species in airway epithelial signaling and inflammation. *Free Radic Biol Med* 2006;41:515–27.
35. Enoch MA, Harris CR, Goldman D. Does a reduced sensitivity to bitter taste increase the risk of becoming nicotine addicted? *Addict Behav* 2001;26:399–404.
36. Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM, et al. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J Clin Invest* 2012;122:4145–59.
37. Garmendia J, Morey P, Bengoechea JA. Impact of cigarette smoke exposure on host-bacterial pathogen interactions. *Eur Respir J* 2012;39:467–77.
38. Rangelov K, Sethi S. Role of infections. *Clin Chest Med* 2014;35:87–100.
39. Noah TL, Zhou H, Jaspers I. Alteration of the nasal responses to influenza virus by tobacco smoke. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:24–31.
40. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One* 2015;10:e0116732.
41. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD—implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1207–24.
42. Conti-Fine BM, Navaneetham D, Lei S, Maus AD. Neuronal nicotinic receptors in non-neuronal cells: new mediators of tobacco toxicity? *Eur J Pharmacol* 2000;393:279–94.
43. Macklin KD, Maus AD, Pereira EF, Albuquerque EX, Conti-Fine BM. Human vascular endothelial cells express functional nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287:435–9.
44. Maus AD, Pereira EF, Karachunski PI, et al. Human and rodent bronchial epithelial cells express functional nicotinic acetylcholine receptors. *Mol Pharmacol* 1998;54:779–88.
45. Zia S, Ndoye A, Nguyen VT, Grando SA. Nicotine enhances expression of the alpha 3, alpha 4, alpha 5, and alpha 7 nicotinic receptors modulating calcium metabolism and regulating adhesion and motility of respiratory epithelial cells. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997;97:243–62.
46. Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, et al. Nicotine activation of alpha4* receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science* 2004;306:1029–32.
47. Lee LY, Burki NK, Gerhardtstein DC, Gu Q, Kou YR, Xu J. Airway irritation and cough evoked by inhaled cigarette smoke: role of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:355–64.
48. Egleton RD, Brown KC, Dasgupta P. Nicotinic acetylcholine receptors in cancer: multiple roles in proliferation and inhibition of apoptosis. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:151–8.
49. Maouche K, Polette M, Jolly T, et al. [alpha]7 nicotinic acetylcholine receptor regulates airway epithelium differentiation by controlling basal cell proliferation. *Am J Pathol* 2009;175:1868–82.
50. West KA, Brognard J, Clark AS, et al. Rapid Akt activation by nicotine and a tobacco carcinogen modulates the phenotype of normal human airway epithelial cells. *J Clin Invest* 2003;111:81–90.
51. Lam DC, Girard L, Ramirez R, et al. Expression of nicotinic acetylcholine receptor subunit genes in non-small-cell lung cancer reveals differences between smokers and nonsmokers. *Cancer Res* 2007;67:4638–47.
52. Paleari L, Catassi A, Ciarlo M, et al. Role of alpha7-nicotinic acetylcholine receptor in human non-small cell lung cancer proliferation. *Cell Prolif* 2008;41:936–59.
53. Aoshiba K, Nagai A, Yasui S, Konno K. Nicotine prolongs neutrophil survival by suppressing apoptosis. *J Lab Clin Med* 1996;127:186–94.
54. Cormier A, Paas Y, Zini R, et al. Long-term exposure to nicotine modulates the level and activity of acetylcholine receptors in white blood cells of smokers and model mice. *Mol Pharmacol* 2004;66:1712–8.
55. Wu Q, Jiang D, Minor M, Chu HW. Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells. *PLoS One* 2014;9:e108342.
56. Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang YH, Talbot P. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod Toxicol* 2012;34:529–37.
57. Lim HB, Kim SH. Inhalation of e-cigarette cartridge solution aggravates allergen-induced airway inflammation and hyper-responsiveness in mice. *Toxicol Res* 2014;30:13–8.
58. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2015;16:45–56.
59. Cervellati F, Muresan XM, Sticozzi C, et al. Comparative effects between electronic and cigarette smoke in human keratinocytes and epithelial lung cells. *Toxicol In Vitro* 2014;28:999–1005.
60. Lee KH, Lee CH, Jeong J, Jang AH, Yoo CG. Neutrophil elastase differentially regulates interleukin 8 (IL-8) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) production by cigarette smoke extract. *J Biol Chem* 2015;290:28438–45.
61. Aug A, Altraja S, Kilk K, Porosk R, Soomets U, Altraja A. E-cigarette affects the metabolome of primary normal human bronchial epithelial cells. *PLoS One* 2015;10:e0142053.
62. Ricciardolo FL, Di Stefano A, Sabatini F, Folkerts G. Reactive nitrogen species in the respiratory tract. *Eur J Pharmacol* 2006;533:240–52.
63. Nakabeppu Y, Sakumi K, Sakamoto K, Tsuchimoto D, Tsuzuki T, Nakatsu Y. Mutagenesis and carcinogenesis caused by the oxidation of nucleic acids. *Biol Chem* 2006;387:373–9.
64. El Golli N, Dkhili H, Dallagi Y, et al. Comparison between electronic cigarette refill liquid and nicotine on metabolic parameters in rats. *Life Sci* 2016;pii:S0024–3205(15)30142–9.
65. McGrath-Morrow SA, Hayashi M, Aherrera A, et al. The effects of electronic cigarette emissions on systemic cotinine levels, weight and postnatal lung growth in neonatal mice. *PLoS One* 2015;10:e0118344.

66. Vansickel AR, Eissenberg T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res* 2013;15:267–70.
67. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest* 2012;141:1400–6.
68. Kahr MK, Padgett S, Shope CD, et al. A qualitative assessment of the perceived risks of electronic cigarette and hookah use in pregnancy. *BMC Public Health* 2015;15:1273.
69. Farsalinos KE, Spyrou A, Stefopoulos C, et al. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between experienced consumers (vapers) and naïve users (smokers). *Sci Rep* 2015;5:11269.
70. Spindle TR, Breland AB, Karaoghlanian NV, Shihadeh AL, Eissenberg T. Preliminary results of an examination of electronic cigarette user puff topography: the effect of a mouthpiece-based topography measurement device on plasma nicotine and subjective effects. *Nicotine Tob Res* 2015;17:142–9.
71. England LJ, Bunnell RE, Pechacek TF, Tong VT, McAfee TA. Nicotine and the Developing Human: A Neglected Element in the Electronic Cigarette Debate. *Am J Prev Med* 2015;49:286–93.
72. Farsalinos KE, Voudris V, Poulas K. E-cigarettes generate high levels of aldehydes only in 'dry puff' conditions. *Addiction* 2010;110:1352–6.
73. Talih S, Balhas Z, Salman R, Karaoghlanian N, Shihadeh A. "Direct Dripping": a high-temperature, high-formaldehyde emission electronic cigarette use method. *Nicotine Tob Res* 2016;18:453–9.
74. Giroud C, de Cesare M, Berthet A, Varlet V, Concha-Lozano N, Favrat B. E-cigarettes: a review of new trends in cannabis use. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:9988–10008.

Geenitestidega tuvastatud geneetilise riski selgitamine patsiendile ei suurenda tema valmidust oma käitumist muuta

Diabeedi, mõne vähivormi ja mitme muu haiguse puhul on viimasel ajal palju tähelepanu saanud geenivariatsioonid, mis suurendavad konkreetsete haiguste riski. Geenivariatsioonide selgitamise põhieesmärk on jõuda tõhusamate ravimeetoditeni, kuid samas on loodetud neid tulemusi kasutada ka inimeste käitumisharjumuste muutmisel, sest nende haiguste tekkes mängivad rolli nii geneetilised kui ka keskkonnategurid (käitumine). Põhimõtte seisneb selles, et kui inimesele näidata, et tema geenidega on mingi konkreetse haiguse risk suurem kui üldrahvastikus, siis on ta suurema tõenäosusega valmis tegema oma käitumises muudatusi, mis aitavad seda riski vähendada.

Süsteemaatilise ülevaate ja metaanalüüsiga sooviti selgi-

tada, kas patsiendile geneetilise riski selgitamine toob suurema tõenäosusega kaasa käitumise muutmise võrreldes tavapäraste nõustamismeetoditega. Analüüsi kaasati juhuslikustatud ja pooljuhuslikustatud kontrolluuringud, kus oli käsitletud täiskasvanuid ja mille puhul ühes uuringurühmas toimus personaalne DNA-l põhinev nõustamine ja teistes tavapärane nõustamine. Kaasati niisuguseid haigusi käsitletud uuringud, mille puhul on käitumuslikult võimalik haigestumiskiriski vähendada.

Analüüsiti 18 uuringut, milles oli välja toodud konkreetset käitumuslikud muutused, näiteks suitsetamisest loobumine (6 uuringut, 2663 uuritavat), dieedimuutus (7 uuringut, 1784 uuritavat), füüsilise aktiivsuse muutus (6 uuringut, 1704 uuritavat). Metaanalüüsil ei leitud statistiliselt olulist erinevust rühmade vahel suitsetamisest loobumisel (šansside suhe 0,92; 95% usaldusvahemik ehk uv 0,63–1,35; $p = 0,67$), dieedi muutmisel (standarditud keskmine erinevus

0,12; 95% uv 0,00–0,24; $p = 0,05$) ega füüsilise aktiivsuse muutmisel (standarditud keskmine erinevus –0,03; 95% uv 0,13–0,08; $p = 0,62$). Samuti ei olnud vahet teiste käitumuslike muutuste puhul nagu alkoholi tarbimise vähendamine, regulaarne ravimikasutus ja päikesekaitse. Erinevust ei leitud ka selliste kõrvaltoimete puhul nagu depressioon ja ärevus.

Arvamus, et DNA-l põhineva riski selgitamine patsientidele motiveerib neid oma elustiili muutma, ei ole olemasolevatele andmetele toetudes tõene. Seega ei soovita analüüsi autorid geneetilist testimist ja riski suurendavate geenivariantide otsimist eesmärgiga suurendada inimeste motivatsiooni oma käitumust muuta, sest tavapärane nõustamine on niisama efektiivne.

REFEREERITUD

Hollands GJ, French DP, Griffin SJ, et al. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i1102.

LÜHIDALT